



## **DE PATIËNT BESTAAT NIET**

**PROF. DR. T. VAN GELDER**



**DE PATIËNT BESTAAT NIET**

Oplage	1000
Omslagfoto	Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp	Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk	Océ-Nederland B.V., Rotterdam

ISBN 978-90-779-0694-1

© Prof. dr. T. van Gelder, oratiereeks Erasmus MC  
16 september 2011

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprerecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

# DE PATIËNT BESTAAT NIET

REDE

Uitgesproken bij aanvaarding van  
van het ambt van bijzonder hoogleraar  
met als leeropdracht klinische farmacologie  
aan het Erasmus MC, faculteit van de  
Erasmus Universiteit Rotterdam  
op 16 september 2011

door

PROF. DR. T. VAN GELDER



*Mijnheer de Rector Magnificus,  
Leden van het College van het Bestuur van de Erasmus Universiteit,  
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,  
Mijnheer de Decaan,  
Leden van het Bestuur van de Vereniging Trust Fonds Erasmus Universiteit Rotterdam,  
Collegae van de afdelingen Inwendige Geneeskunde en Apotheek en andere afdelingen  
binnen het Erasmus MC,  
Collegae van elders, studenten, vrienden, familie en andere toehoorders.*

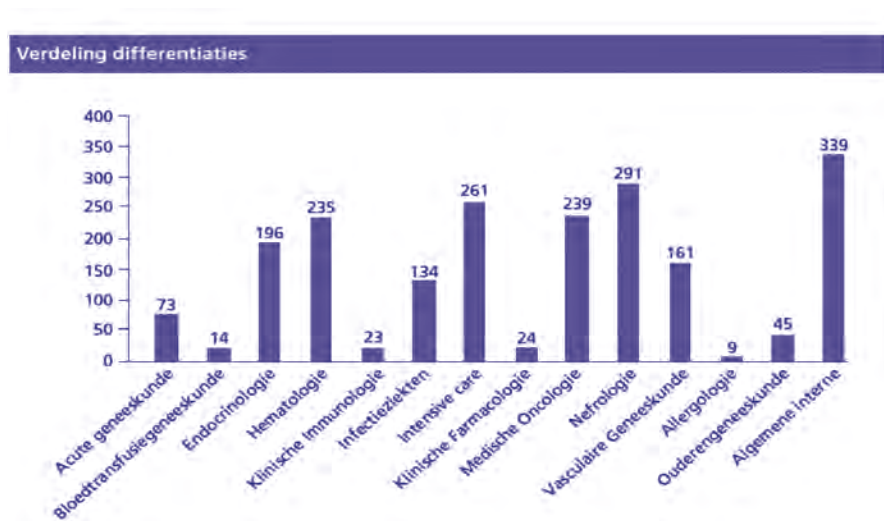
## Inleiding

In deze eerste openbare les wil ik u kennis laten maken met de klinische farmacologie. **I**Graag zal ik u laten zien welke plaats dit specialisme heeft binnen de patiëntenzorg, binnen het onderwijs en in het veld van het geneesmiddelenonderzoek. In de afgelopen jaren heb ik gemerkt dat de klinische farmacologie weinig bekend is, niet alleen bij leken, maar zelfs bij collega artsen. Niet zelden wordt mij gevraagd, vanwege mijn aanstelling als internist – klinisch farmacoloog, of ik naast geneeskunde ook farmacie heb gestudeerd.

De klinische farmacologie is de wetenschap die zich bezighoudt met het bestuderen van de toepassing van geneesmiddelen bij de mens. De basis wordt gevormd door kennis over de werkingsmechanismen van geneesmiddelen en de pathofysiologie van ziektebeelden. De klinische farmacologie verbindt als het ware de basale farmacologische principes met de klinische praktijk. Het uiteindelijke doel is het beter inzetten van geneesmiddelen bij de behandeling van patiënten, waarbij gestreefd wordt naar optimale effectiviteit en naar het beperken van bijwerkingen. De veronderstelling dat geneeskunde en farmacie hierbij gecombineerd worden is dus ook niet zo gek. Sterker nog, om de klinische farmacologie optimaal te benutten is een nauwe samenwerking tussen artsen en apothekers van groot belang.

Binnen de Nederlandse Vereniging voor Klinische Farmacologie en Biofarmacie, waarvan ik sinds april de voorzitter ben, wordt die nuttige samenwerking sterk gestimuleerd. Professor Jan Schellens, die de afgelopen tien jaar voorzitter van deze vereniging was, heeft zich daarover in 2009 nog eens duidelijk uitgesproken, en in Nederland nadrukkelijk de klinische farmacologie opengesteld voor apothekers. Het is daarom goed hier te benadrukken dat de visie om de leerstoel Klinische Farmacologie in het ErasmusMC onder te brengen bij zowel de afdeling Inwendige Geneeskunde als de afdeling Apotheek een solide basis heeft gegeven voor inbedding in onze organisatie. Daarvoor ben ik de Decaan, en de beide afdelingshoofden Kuipers en Roos zeer dankbaar.

Het lijkt me goed om hier ook aandacht te besteden aan de diverse bloedgroepen die binnen de Klinische Farmacologie onderscheiden worden. De Nederlandse Vereniging voor Klinische Farmacologie en Biofarmacie kent certificeringen voor internisten, voor ziekenhuisapothekers en voor een derde categorie, niet zijnde internist of ziekenhuisapotheker. Voor internisten gaat het om een aandachtsgebied, binnen de Interne Geneeskunde. Sinds begin 2010 kunnen we ook in het Erasmus MC een opleiding in alle 3 de certificeringen faciliteren.



Figuur 1: Verdeling over de verschillende differentiaties binnen de Inwendige Geneeskunde (bron NIV, 2010).



Uit het overzicht van de Nederlandse Internisten Vereniging uit 2010 blijkt wel dat er nog wel enige ruimte is voor internist – klinisch farmacologen. In tegenstelling tot de meeste andere medische specialismen hebben de klinisch farmacologen geen eigen orgaan of ziektebeeld dat zij kunnen claimen als hun terrein. De meeste internist – klinisch farmacologen hebben een aanstelling bij een academisch centrum en spelen een belangrijke rol in het onderwijs, maar ook in medisch ethische toetsingscommissies en geneesmiddelen-commissies en natuurlijk in het geneesmiddelonderzoek. Echte meerwaarde zie ik verder in gecombineerde opleidingsprogramma's, waarbij een medisch specialist die actief werkzaam is binnen bijvoorbeeld de kindergeneeskunde, de oncologie of de psychiatrie ook getraind wordt in de klinische farmacologie. Daarin kan certificering 3 voorzien. De samengestelde profielen die binnen de opleiding tot internist wel zijn gepropageerd, passen mijns inziens uitstekend bij de bijdrage die klinische farmacologie kan leveren. De internist met een samengesteld profiel beschikt over extra deskundigheid op drie deelgebieden, waarbij in elk deelgebied een stage van acht maanden wordt gevolgd. De stage klinische farmacologie voor internisten in opleiding zou voor veel van dergelijke profielen een belangrijk onderdeel kunnen vormen.

Ook studenten geneeskunde krijgen onderwijs in de farmacologie en in de klinische farmacologie. Daarmee doen zij belangrijke kennis op voor hun verdere carrière als arts. Velen van u hier in de zaal hebben dit onderwijs lijdzaam ondergaan. Vergeleken met meer sexy vakken zoals chirurgie, intensive care geneeskunde en cardiologie heeft de klinische farmacologie een imago probleem. Internisten hebben al een wat stoffig imago, maar klinisch farmacologen zijn ronduit de “nerds” in het populariteitsspectrum.

Verrassend was het dan ook dat ik in het afgelopen academisch jaar door de vierdejaars studenten geneeskunde ben uitverkoren tot “docent van het jaar”. In mijn nominatie rapport stond ook vermeld dat ondanks het feit dat het hier onderwijs in de klinische farmacologie betrof, het toch werd ervaren als aangenaam en nuttig. Die meerwaarde zal denk ik de komende jaren duidelijker worden doordat vanuit de basale wetenschap een grote hoeveelheid kennis en informatie beschikbaar komt die de behandelaar moet vertalen naar de patiënt die op het spreekuur verschijnt. Mijn collega's Jan Danser, hoogleraar Farmacologie en Arnold Vulto, hoogleraar Ziekenhuisfarmacie zijn verantwoordelijk voor het organiseren van het farmacologisch onderwijs binnen het curriculum.

## Variabiliteit in geneesmiddel-respons

**N**a deze korte inleiding over het vakgebied van de klinische farmacologie bied ik u graag een kijkje in de polikliniek inwendige geneeskunde van het Erasmus MC. Op een goede ochtend worden daar tijdens het spreekuur twee patiënten gezien, van wie bij het afnemen van de anamnese blijkt dat zij dezelfde ziekteverschijnselen hebben. De betreffende internist doet bij beide patiënten een lichamelijk onderzoek en constateert daarbij dat zij dezelfde afwijking hebben. Het zal u niet verbazen dat de diagnose die bij beide patiënten wordt gesteld dezelfde is, en dat besloten wordt om hen allebei te gaan behandelen met hetzelfde geneesmiddel, in de dosering die volgens de richtlijnen wordt aanbevolen.

Twee weken later komen zij voor een controle-afspraak en dan blijkt dat de uitkomst van de behandeling totaal verschillend is. Eén patiënt is genezen, terwijl de ander nog steeds dezelfde klachten heeft, of één patiënt heeft ernstige bijwerkingen ontwikkeld terwijl de ander de medicatie uitstekend verdraagt. De vraag is dan: hoe komt het dat de uitkomst zo verschillend is, terwijl bij presentatie de situatie bij deze twee patiënten zo sterk gelijkend was? Blijkbaar geldt: DE patiënt bestaat niet, er is variabiliteit in geneesmiddel-respons. Deze variabiliteit in geneesmiddel-respons kan door velerlei oorzaken ontstaan.

### Therapie-ontrouw

Om te beginnen is het mogelijk dat er sprake is van therapie-ontrouw bij één van de patiënten. Artsen zijn nogal geneigd te denken dat hun patiënten altijd braaf alle medicatie die wordt voorgeschreven nauwgezet en volgens de voorschriften innemen. Onderzoek wijst echter uit dat dat niet zo is, en dat aanzienlijke aantallen patiënten dat niet doen. Naarmate een behandeling langer duurt, en al helemaal als die behandeling niet gericht is op het bestrijden van klachten maar op de preventie van een ziekte of complicatie in de toekomst, zal de therapietrouw afnemen.

In een onderzoek onder patiënten die langdurig een cholesterol-verlagend geneesmiddel kregen voorgeschreven werd therapietrouw gemeten. Therapie-ontrouw werd gedefinieerd als inname van het geneesmiddel op minder dan 20% van de dagen waarop dit gebruikt moest worden. Kortom, niet af en toe eens een pilletje overslaan, maar niet of nauwelijks meer gebruik van het geneesmiddel.

Al na 6 maanden was ongeveer een kwart van de patiënten therapie-ontrouw, en na een aantal jaren was dat opgelopen tot meer dan de helft van de patiënten. Ik geloof niet dat hij het heeft gezegd, maar een bekende Nederlandse filosoof zou dit kunnen hebben verklaard met de woorden “geneesmiddelen werken niet in hun die ze niet innemen”. Ofschoon artsen wel weten dat de therapietrouw niet 100% is denk ik dat veel voorschrijvers te weinig aandacht besteden aan therapietrouw en slechts zelden aan de patiënt vragen of die de medicatie nog wel gebruikt. Op de polikliniek niertransplantatie wordt hieraan inmiddels meer aandacht besteed.

## **Placebo-effect**

Een andere mogelijke oorzaak voor het verschil in uitkomst moet worden gezocht in het zogenaamde placebo-effect. De uitkomst van een behandeling kan sterk worden beïnvloed door de wijze waarop de behandelaar de patiënt benadert, en van de verwachting die bij de patiënt is gewekt. Dat placebo-effect is slechts zelden zelf onderwerp van onderzoek.

Aan Harvard Medical School werden 262 volwassen patiënten die leden aan het prikkelbaredarmsyndroom verdeeld over 3 onderzoeksgroepen. In de eerste groep werden de patiënten op een wachtlijst gezet, en kon het natuurlijk beloop van de ziekte worden bestudeerd. De tweede groep kreeg een nepacupunctuur behandeling, en in de derde groep keken zij naar de reactie op een combinatie van nepacupunctuur en uitgebreide consultatie, waarin “warmte, aandacht en vertrouwen” sterk vertegenwoordigd waren. Een substantiële verbetering van de klachten en van de kwaliteit van leven werd gevonden in de groep die naast de nepacupunctuur ook die uitgebreide consultatie kreeg.

Dit betekent dat factoren die het placebo-effect bepalen cumulatief kunnen worden ingezet, waarbij de aard van de arts-patiënt relatie een grote impact heeft op het uiteindelijke behandelresultaat. Uiteraard wordt het te verwachten effect in belangrijke mate bepaald door het type aandoening dat wordt behandeld. Dergelijke effecten worden in de complementaire geneeskunde goed benut, en ik denk dat ook in de reguliere geneeskunde wij beter gebruik kunnen maken van deze belangrijke bijdrage aan het behandelresultaat. Studenten geneeskunde krijgen in de Master fase vaardigheidsonderwijs, ontwikkeld door Professor Miriam Hunink en Professor Arnold Vulto, waarin dit aspect van de behandeling wordt toegelicht.

## **Onderliggende ziekte**

Een onderliggende ziekte of aandoening kan resulteren in een andere uitkomst van een behandeling. Een verminderde nierfunctie heeft invloed op de farmacokinetiek van veel geneesmiddelen, terwijl anderzijds bij een gestoorde nierfunctie geneesmiddelen gecontraïndiceerd kunnen zijn vanwege nefrotoxiciteit. In het Erasmus MC wordt door de Apotheek binnen de medicatiebewaking gecontroleerd of geneesmiddelen zijn voorgeschreven bij gestoorde nierfunctie. Een dergelijke functie is helaas nog niet beschikbaar in Medicator, het elektronisch medicatie voorschriftsysteem, en daarom wordt in samenwerking met de afdeling Klinische Chemie dagelijks een extra controle uitgevoerd. Ook ik voer die controle regelmatig uit en het valt op dat voorschrijvers die gebeld worden over het algemeen erg dankbaar zijn voor de telefoontjes die zij hierover krijgen, en de adviezen ten aanzien van aanpassen van het voorschrift trouw opvolgen. Dat komt de veiligheid van de patiënt in ons ziekenhuis zeker ten goede.

## **Leeftijd en geslacht**

Leeftijd en geslacht kunnen ook een verschil in uitkomst bepalen. Loes Visser, ziekenhuisapotheker in het ErasmusMC, onderzoekt verschillen in uitkomst van geneesmiddelbehandeling tussen mannen en vrouwen. Zij vond onder andere dat vrouwen een groter risico hebben op het ontwikkelen van hyponatriaemie bij behandeling met diuretica dan mannen, met een hazard ratio van ruim 5. Dat opvallende verschil tussen mannen en vrouwen vraagt natuurlijk om vervolgonderzoek, om ook het mechanisme achter dat verhoogde risico te achterhalen.

## **Geneesmiddelinteracties**

Geneesmiddelinteracties betreffen soms beïnvloeding van wederzijdse farmacokinetiek, of van farmacodynamiek. Bij farmacokinetische interacties gaat het om interacties met invloed op de absorptie, op het levermetabolisme of op uitscheiding door de nieren. Vooral interacties met geneesmiddelen met een kleine farmacotherapeutische breedte kunnen tot ernstige bijwerkingen leiden. Voorbeelden hiervan zijn antipsychotica, cumarinederivaten, digoxine, lithium en verapamil. Farmacodynamische interacties betreffen bijvoorbeeld combinaties geneesmiddelen met een tegengesteld effect, zoals het combineren van NSAIDs en bloeddrukverlagende geneesmiddelen. Wanneer er bij een patiënt een onverwachte bijwerking ontstaat of een eerdere goede therapie ineens faalt, dan is het verstandig aan een geneesmiddeleninteractie als oorzaak te denken.

## **Omgevingsfactoren**

Omgevingsfactoren zoals roken of voeding kunnen eveneens van invloed zijn op de uitkomst van een behandeling. Ik zal het hier niet hebben over de invloed van het al of niet eten van vlees en de studies waarmee enkele Tilburgse hoogleraren deze week de krant hebben gehaald. Voeding heeft een belangrijke invloed op de antistollingsbehandeling en is gedeeltelijk verantwoordelijk voor de dagelijkse schommelingen van de INR waarden. Vitamine K, onder andere aanwezig in groene groenten, werkt het effect van de coumarine derivaten tegen zodat de INR lager wordt en het bloed dus 'dikker' wordt. Aangezien we iedere dag wel wat anders eten, varieert de dagelijkse inname van vitamine K en dit geeft schommelingen van de INR bij patiënten onder antistolling.

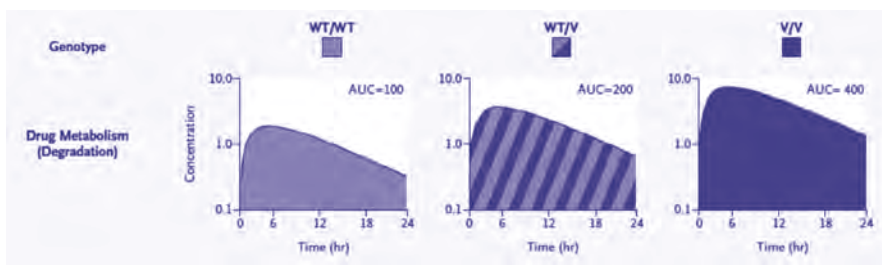
## **Erfelijke aanleg**

Een andere oorzaak voor variabiliteit in geneesmiddel-respons moet worden gezocht in de erfelijke aanleg. Het is niet altijd gemakkelijk om omgevingsfactoren en erfelijke factoren van elkaar te onderscheiden. Als het kind lijkt op de vader dan spreken we van een erfelijke factor, maar als het kind lijkt op de buurman dan is er sprake van een omgevingsfactor.

De farmacogenetica is de wetenschap die onderzoekt in welke mate variaties in het DNA leiden tot een verandering in de werking van geneesmiddelen. Enkel-nucleotide polymorfismen (in het Engels: Single nucleotide polymorphism, afgekort als SNP) betreffen variaties in het DNA van een enkele nucleotide lang. SNPs kunnen worden gebruikt in wetenschappelijk onderzoek, waarbij onderzocht wordt of bepaalde DNA-varianten invloed hebben op de gevoeligheid voor een ziekte, of bijvoorbeeld op de gevoeligheid voor bijwerkingen van medicijnen. Van dat laatste zal ik u een voorbeeld laten zien.

Een patiënt gaat behandeld worden met een geneesmiddel dat door een metabool enzym wordt afgebroken. De genetische informatie voor dat enzym ligt in het DNA, en de betreffende patient heeft twee allelen voor dat gen, één afkomstig van moeder, en één afkomstig van vader. Het gen waarin het DNA gelegen is dat codeert voor dit enzym kent een SNP, die leidt tot een afname van de functie van dat enzym. U ziet in deze figuur drie zogenaamde concentratie-tijd curves, waarbij op de x-as de tijd na inname is weergegeven, en op de y-as de concentratie van het geneesmiddel in de bloedbaan. Het oppervlakte onder die curve, AUC genaamd (area-under-the curve) is een goede maat voor de mate van blootstelling aan dat geneesmiddel.

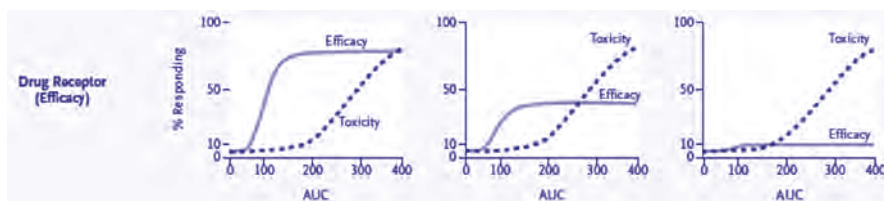
Helemaal links ziet u de situatie waarin van dit gen 2 normale, zogenaamde wild-type, allelen aanwezig zijn. Het metabolisme is dan ongestoord, en bij een bepaalde standaard-dosering is de AUC 100. Echter als 1 of 2 variant allelen aanwezig zijn, allelen dus waarin die SNP zit, dan neemt de functie van het metaboliserende enzym af en zal dus bij diezelfde dosering de AUC gaan stijgen. In de extreme situatie, bij twee variant allelen, is de AUC 4 keer hoger dan in de normale situatie.



Figuur 2: Polymorfismen in gen coderend voor metaboliserend eiwit leiden tot verschillen in geneesmiddel-expositie (Evans W, N Engl J Med 2003;348:538-549).

Voor datzelfde geneesmiddel geldt dat de werkzaamheid verloopt over een geneesmiddelreceptor. Het gen dat codeert voor die receptor komt ook polymorf tot expressie, waarbij aanwezigheid van 1 of meer variant allelen leidt tot afname van de gevoeligheid van die receptor. U ziet hier in deze figuren de relatie tussen de AUC en het percentage patiënten dat op de behandeling een goede respons heeft.

Helemaal links wordt getoond dat bij twee wild type allelen een goede respons op behandeling kan worden verwacht bij ongeveer 80% van de patiënten die een AUC heeft die boven 150 ligt. Echter, een aanwezigheid van 1 of 2 variant allelen maakt de gevoeligheid van die receptor minder, en in de extreme situatie, bij twee variant allelen is de kans op een goede respons nog slechts 10%, zelfs bij hele hoge geneesmiddelconcentraties.



Figuur 3: Polymorfismen in gen coderend voor geneesmiddel-receptor leiden tot verschillen in kans op effectiviteit (Evans W, N Engl J Med 2003;348:538-549).

In hetzelfde plaatje ziet u een gestippelde lijn, die de toxiciteit van dit middel weergeeft. Bij oplopende concentraties neemt het percentage patiënten dat toxiciteit ervaart toe. Het valt op dat de curve voor toxiciteit in alle drie de figuren gelijk is, en dat betekent dat blijkbaar het ontstaan van toxiciteit verloopt via een ander mechanisme dan de geneesmiddelreceptor.

U begrijpt waarschijnlijk wel waar ik naar toe wil. Als het nou eens zo zou zijn dat de patiënt die we willen gaan behandelen twee variant allelen heeft voor het metaboliserend enzym, en ook twee variant allelen voor de geneesmiddelreceptor, dan zal deze patiënt naar alle waarschijnlijkheid hoge concentraties in het bloed opbouwen, toch een hele lage kans hebben op effectiviteit, en juist een hele grote kans op toxiciteit. Als we die informatie beschikbaar hebben voordat de patiënt start met de behandeling dan zullen we waarschijnlijk besluiten niet dit, maar een ander geneesmiddel voor te schrijven.

Dat is in een notendop het doel van farmacogenetische analyse: het selecteren van het juiste geneesmiddel, in de juiste dosering voor de juiste patiënt. Dat klinkt natuurlijk fantastisch, en toen dit concept inmiddels al weer ruim 20 jaar geleden werd geïntroduceerd, werd ons voorgehouden dat dit zou leiden tot een revolutie in het voorschrijven van geneesmiddelen.

Er werd voorspeld dat binnen een periode van 10-15 jaar patiënten naar de apotheek zouden gaan met in hun ene hand een recept, en in hun andere hand het CDtje waarop hun genoom was vermeld. Door die twee te combineren zou dan ter plekke gecontroleerd kunnen worden of inderdaad het juiste geneesmiddel, in de juiste dosering aan de juiste patiënt was voorgeschreven.

Er zijn in Nederland vele laboratoria die dergelijke farmacogenetische tests aanbieden, maar hiervan wordt nog slechts in zeer beperkte mate gebruik gemaakt. Ik zal in deze enorme zaal geen poging doen om te inventariseren hoeveel van mijn collegae in het kader van de patiënten zorg een keer zo'n test hebben aangevraagd voorafgaande aan het starten van een geneesmiddel. Het zullen er niet veel zijn. In Rotterdam krijgen we inmiddels zo'n 500 aanvragen per jaar. Bij ontvangst van zo'n aanvraag wordt in een overleg tussen Ron van Schaik van de afdeling Klinische Chemie en Birgit Koch van de afdeling Apotheek besloten welke SNPs zullen worden bepaald en na beschikbaar komen van de uitslag wordt een advies aan de aanvrager geformuleerd.

## Abacavir

**I**nmiddels is zo'n farmacogenetische test verplicht gesteld voor het geneesmiddel Abacavir. Abacavir wordt ingezet bij de behandeling van hiv-infecties. Ernstige overgevoeligheidsreacties treden op bij 5% van de patiënten die met abacavir behandeld worden.

Een Australische onderzoeksgroep beschreef in 2002 dat het optreden van deze overgevoeligheidsreacties sterk gekoppeld was aan het HLA-B57.01 genotype. In een groep van 195 patiënten trad een overgevoeligheidsreactie op bij 18 patiënten. Onder de 167 patiënten die geen overgevoeligheidsreactie kregen kwam het HLA-B57.01 genotype voor bij slechts 4 patiënten, terwijl onder de 18 patiënten die wel een overgevoeligheidsreactie kregen het HLA-B57.01 genotype voorkwam bij maar liefst 14 van de 18 patiënten.

Vervolgens is een onderzoek uitgevoerd, waarbij patiënten die met abacavir behandeling zouden starten werden verdeeld in twee groepen. In de ene groep werd het HLA-B57.01 genotype bepaald, en indien aanwezig mocht abacavir niet gestart worden. In de andere groep werd gewoon gestart met abacavir, en werd het genotype pas aan het eind van het onderzoek bepaald. In de groep waar tevoren een genotypering was uitgevoerd werd bij 3,4 % van de patiënten een overgevoeligheidsreactie gezien na het starten van abacavir. Dat percentage was met 7,8% aanzienlijk hoger in de groep waar geen voorafgaande genotypering was uitgevoerd. Met dit toch wel bijzondere onderzoek, opgezet om de toegevoegde waarde van een farmacogenetische test te bepalen, werd bewezen dat de klinische uitkomst met zo'n test verbeterd.

Op basis van deze twee onderzoeken heeft het College ter Beoordeling voor Geneesmiddelen besloten dat voortaan alle artsen die abacavir aan een patiënt willen voorschrijven eerst het HLA-B57.01 genotype moeten bepalen. Abacavir dient niet te worden gebruikt door patiënten die drager zijn van het HLA-B\*57.01-allel, tenzij er voor deze patiënten geen ander therapeutisch alternatief beschikbaar is op grond van de behandelhistorie en resistentietests.



## Tacrolimus

Een voorbeeld van een geneesmiddel waarvan wel overduidelijk is aangetoond dat genetische polymorfismen invloed hebben op de farmacokinetiek, maar waarvoor een farmacogenetische test nog niet is ingevoerd is tacrolimus. Tacrolimus is een geneesmiddel dat gebruikt wordt ter preventie van afstoting na transplantatie. Tacrolimus wordt gemetaboliseerd in de lever, onder meer door het enzym CYP3A5. Het \*1 allel van dat CYP3A5 gen leidt tot een sneller metabolisme.

In 2003 toonde mijn collega Dennis Hesselink, in een studie ondersteund door het Revolving Fund van het Erasmus MC, aan dat dragers van het \*1 allel lagere voor de dosisgecorrigeerde tacrolimus bloed concentraties hebben dan zij die twee \*3 allelen hebben. Omdat voorafgaande aan transplantatie dit genotype niet wordt bepaald, en alle patiënten eenzelfde startdosering krijgen, hebben dragers van een \*1 allel in de eerste periode na transplantatie een lage tacrolimus expositie. Echter, omdat in diezelfde periode intensief therapeutic drug monitoring wordt uitgevoerd, waarbij de dosering aan de hand van de gemeten concentraties wordt aangepast, is al na 2 weken, zelfs bij de patiënten met afwijkend genotype, de tacrolimus concentratie op de streefwaarde.

Eenzelfde situatie bestaat voor acenocoumarol, ook wel bekend onder de merknaam Sintrom, een geneesmiddel dat wordt ingezet ter behandeling van thrombose. Ook voor acenocoumarol is aangetoond dat polymorfismen in twee genen, te weten het CYP2C9 en het VKORC1, sterk bepalend zijn voor de gemiddelde dosisbehoefte om de mate van antistolling juist te regelen. In Nederland hebben we een goed georganiseerd systeem van thrombosediensten waar de dosis per patiënt nauwkeurig wordt ingeschat aan de hand van de bepaling van de INR. Daardoor wordt al snel gecorrigeerd voor de erfelijke aanleg.

Alleen kort na starten van de behandeling, op een moment waar we in grote lijnen bij alle patiënten beginnen met dezelfde standaarddosering, zien we dat patiënten die een genotype hebben dat gekoppeld is aan een lage dosisbehoefte vaker een INR hebben die doorschiet tot waarden die kunnen leiden tot forse bloedingen. Er wordt wel gepropageerd om voorafgaande aan acenocoumarol behandeling eerst een genotypering uit te voeren, met als doel dat doorschieten van de INR en de daaraan gekoppelde bloedingen te voorkomen. Gerandomiseerde studies om de toegevoegde waarde van die genotypering te onderzoeken zijn inmiddels gaande, maar ik vermoed dat het aantal patiënten dat moet worden gegenotypeerd om één ernstige bloeding te voorkomen erg hoog zal zijn.

Voor geneesmiddelen waarbij nu al monitoring van hetzij de plasma concentratie (zoals bij tacrolimus) hetzij het biologisch effect (zoals bij acenocoumarol) plaatsvindt is het minder aannemelijk dat het genotyperen veel bijdraagt aan de klinische uitkomst. Het zijn juist deze geneesmiddelen waarvan nu veel data beschikbaar zijn. Veel van

die studies zijn retrospectief van aard, maken gebruik van bestaande data-bestanden of patient-cohorten en zijn niet primair opgezet om farmacogenetische associaties te onderzoeken. Voor geneesmiddelen waarvoor nu geen monitoring plaatsvindt is het veel aannemelijker dat genotypering iets bijdraagt, omdat geen correctie voor genetische variatie mogelijk is, en pas bij een klinisch eindpunt blijkt of de therapie al of niet helpt.

## Tamoxifen

**A**ls voorbeeld zou ik het geneesmiddel tamoxifen willen noemen. Tamoxifen is een geneesmiddel met een anti-oestrogene werking, en het wordt ingezet bij de behandeling van vrouwen met hormoongevoelige borstkanker, en de sterfte aan borstkanker reduceert.

Tamoxifen is een pro-drug, en de meest actieve metaboliët is endoxifen. Endoxifen is de stof die grotendeels verantwoordelijk is voor het effect van tamoxifen. Bij de omzetting van tamoxifen naar endoxifen speelt het enzym CYP2D6 een belangrijke rol. Van dat enzym weten we dat het een functioneel polymorfisme heeft. De zogenaamde “poor metabolizers” maken minder endoxifen.

Dragers van een variant allel hebben lagere endoxifen concentraties dan wild type patiënten. De patiënten die twee variant allelen hebben, hebben heel lage endoxifen concentraties. Daarover is iedereen het wel eens. Omdat het voor dit geneesmiddel niet gebruikelijk is om in bloed de concentratie endoxifen te bepalen kan voor het effect van dit genotype niet worden gecorrigeerd. Een aantal onderzoeken heeft laten zien dat de klinische uitkomst van tamoxifen behandeling slechter is bij vrouwen die CYP2D6 poor metabolizer zijn. Een voorbeeld van zo'n onderzoek, gepubliceerd in 2005, omvatte 13 patiënten die homozygoot waren voor het variant allel en die kregen de ziekte sneller terug dan de andere patiënten. De aantallen patiënten in deze studie waren vrij klein, en in 2009 verscheen een vervolgstudie in de JAMA, met aanzienlijk meer patiënten. Weer deden de patiënten met twee variant allelen het het slechtst.

Er zijn overigens ook wel studies waarin dit effect niet werd waargenomen. In een overzichtsartikel van onze Leidse collega's zijn die studies netjes op een rijtje gezet, en tegenover 3 studies met een positieve uitkomst waren er ook drie met een negatieve invloed van genotype op uitkomst, hoewel de trend in die studies toch wel dezelfde kant op wees.

We zijn dus op een punt uitgekomen waarbij we weten dat tamoxifen moet worden omgezet in endoxifen voor optimale effectiviteit. We weten dat het CYP2D6 enzym zorgt voor deze omzetting en we weten ook dat CYP2D6 PMs minder endoxifen maken en dat bij hen in een aantal studies een slechter resultaat van de behandeling is waargenomen. De vraag is dan ...zou u een CYP2D6 genotypering laten uitvoeren alvorens uw moeder/zus/echtgenote met tamoxifen gaat beginnen ??? Ik vermoed dat toch velen onder u die test wel zullen laten doen.

Maar als we dan een uitslag krijgen, waaruit blijkt dat de patiënte die het betreft inderdaad een Poor Metabolizer is, wat is dan het beste advies dat aan die patiënte kan worden gegeven? Want we weten eigenlijk niet goed of in zo'n situatie de uitkomst kan worden verbeterd door de dubbele dosis tamoxifen te geven, in de hoop daarmee

alsnog voldoende endoxifen te vormen. En leidt het geven van een andere behandeling dan tamoxifen, bijvoorbeeld met aromataseremmers, tot een betere uitkomst? En tot slot, zouden misschien de endoxifen concentraties in het bloed een goede leidraad voor de behandeling zijn, en is het beter om te doseren op geleide van die concentraties, ipv het genotype te bepalen? Op al die vragen is nog geen sluitend antwoord te geven. Om die reden is dan ook het advies vanuit de richtlijn behandeling mammacarcinoom om een CYP2D6 genotypering nog niet aan te vragen. In het Erasmus MC doen we hiernaar onderzoek, samen met de afdeling Interne Oncologie, in samenwerking met Ron Mathijssen.

We leven in een tijd waarin evidence based geneeskunde is verheven tot gouden standaard. Daar is ook veel voor te zeggen, want daarmee maken we gebruik van het beste beschikbare bewijs bij het maken van een keuze voor de behandeling van een patiënt. Het geeft de garantie dat de behandeling die wordt gekozen overeenkomt met de stand van de medische wetenschap van dat moment. De bewijslast waarmee gewerkt wordt is echter voornamelijk gebaseerd op resultaten die zijn verkregen uit gecontroleerde klinische onderzoeken, zoals randomized controlled trials (RCT) en meta-analyses van zulke onderzoeken. Daarmee zijn echter niet voor alle patiënten pasklare keuzes te maken. De uitkomsten van die grote gecontroleerde studies resulteren in een uitkomst die geldt voor een patiënt met een gemiddeld absoluut risico en waarbij eenzelfde respons op de behandeling en eenzelfde kans op bijwerkingen wordt verondersteld. Als het gaat om de individuele patiënt dan zullen zowel de kans op effectiviteit als de kans op bijwerkingen afhangen van allerlei patiëntkenmerken. De behandelaar zal steeds die kansen en risico's moeten inschatten en afwegen, om te komen tot een op maat gesneden behandelplan.

In 2007 zei Prinses Máxima het al: “de Nederlander bestaat niet”. Ik ben het geheel met haar eens, en zou haar uitspraak voor vandaag willen aanpassen tot “DE patiënt bestaat niet”.

Ik noemde in mijn inleiding al dat klinisch-farmacologen vaak participeren binnen medisch ethische toetsingscommissies. De klinisch farmacoloog is binnen die commissies zelfs een verplichte discipline. Het geneesmiddel-onderzoek is tegenwoordig omgeven door uitgebreide wet- en regelgeving, en de administratieve last die inherent is aan het uitvoeren van onderzoek is enorm. Veel van die regels zijn in Europees verband opgesteld en, of we het nu leuk vinden of niet, we zullen ons eraan moeten conformeren. Inmiddels is in Nederland over alle UMCs een basiscursus regelgeving en organisatie klinisch onderzoek, de BROK cursus, uitgerold. Ik ben daarbij, als voorzitter van de landelijke BROK commissie, intensief betrokken geweest. Die cursus, die in verkorte vorm ook aan senior onderzoekers wordt aangeboden, bereidt de onderzoeker voor op de regelgeving en beoogt de kwaliteit van het onderzoek en de

veiligheid van de proefpersoon te vergroten. Ook het bewaken van de integriteit van de data, en het monitoren van de studie, worden in deze cursus besproken en het belang daarvan is deze week weer eens onderstreept.

Toen in Nederland de nieuwe Europese richtlijn voor klinisch onderzoek werd geïmplementeerd is er veel aandacht geweest voor het geneesmiddel-onderzoek dat niet vanuit de industrie maar vanuit de academie wordt geïnitieerd.

Een zeer groot deel van het geneesmiddel-onderzoek wordt door de farmaceutische industrie opgestart, meestal met als doel een geneesmiddel voor een bepaalde indicatie geregistreerd te krijgen. Na registratie kan dan de enorme investering terugverdiend worden, bij voorkeur met winst, en nieuwe geneesmiddelen zijn door de bank genomen dan ook erg duur. Wanneer het product geregistreerd is neemt de interesse van de fabrikant om met dat product nog verder onderzoek te doen sterk af. Zeker onderzoeken waarbij het nieuwe product wordt vergeleken met één of meer andere behandelingen die voor dezelfde indicatie ook op de markt zijn en soms aanzienlijk minder duur zijn staan laag op hun prioriteitenlijstje. Binnen dit belangrijke onderzoek, waarin de plaats van zo'n nieuw product in de dagelijkse praktijk beter bepaald kan worden, spelen academische onderzoekers een voornamelijk rol. Om dit onderzoek uit te kunnen voeren is het van belang dat de kosten beperkt blijven. Tot dusverre was het mogelijk om de geneesmiddelen in zo'n onderzoek op recept voor te schrijven, waarmee de stadsapothek afleverde en de geneesmiddelkosten vergoed werden door de ziektekostenverzekeraar. Als het twee geregistreerde geneesmiddelen betreft die voor de geregistreerde indicatie worden voorgeschreven dan vindt de behandeling ook plaats in het kader van de zorg, en lijkt me dat ook terecht.

Echter, de Inspectie voor de Gezondheidszorg eist nu dat ook voor dit type studies de te onderzoeken geneesmiddelen worden beschouwd als studie-medicatie, die door de verrichter betaald moet worden, en met alle regelgeving door de trial-apotheek afgeleverd moet worden. Wie weet wat geneesmiddelen kosten en wie wel eens een offerte heeft aangevraagd bij de Apotheek voor etiketteren en afleveren van studie-medicatie, die weet dat dit kan leiden tot zeer hoge kosten, die uitvoering van dit type onderzoek onmogelijk maakt. Daarmee gooien we het kind met het badwater weg, want alleen al uit doelmatigheidsoogpunt kunnen deze door de onderzoeker geïnitieerde studies leiden tot forse kostenbesparingen in de gezondheidszorg. De Inspectie voor de Gezondheidszorg gebruikt als argument dat de bewaarcondities in de trial-apotheek beter gewaarborgd zijn dan in de stadsapotheek, en dat op het etiket moet staan dat het studie-medicatie betreft. De winst die gehaald kan worden met het afleveren als studie-medicatie weegt niet op tegen het grote verlies van een belangrijke vorm van geneesmiddelonderzoek. Wij leveren zorg, en proberen middels onderzoek die zorg te verbeteren. Dat gebeurt in de geest van de regelgeving, en hoe die

tot stand is gekomen. Het is van groot belang om aan de Inspectie duidelijk te maken dat hier onnodig een regel wordt aangescherpt, die zal leiden tot het verlies van het investigator initiated geneesmiddelenonderzoek. Gelukkig is er door veel academische onderzoekers gewezen op het gevaar van deze veranderde toepassing van de regels. Omdat het hier niet uitsluitend een lokale aangelegenheid betreft zal in NFU verband een overleg met IGZ plaatsvinden met als doel het terugdraaien van deze interpretatie van de wet. Dat gaat ons allen aan.

## Dankwoord

Tot slot wil ik graag enkele woorden van dank uitspreken.

Allereerst wil ik mij richten tot mijn opleiders. Tot internist ben ik opgeleid onder de bezielende leiding van Professor Maarten Schalekamp. Dat was nog in de tijd waarin je de gehele opleiding academisch kon doen, en professor Schalekamp had daarin zijn eigen school. Om de kwaliteit van de opleiding te waarborgen betekende dat eerst een jaar 3Midden bij Lies Tan, en daarna een jaar op 3Noord bij Marien Fieren. Schalekamp gaf “zijn” internisten daarmee een solide basis voor de stages en de verdere carrière. In die eerste 2 jaren van de opleiding kregen we ook de typische Schalekamp aanpak aangeleerd. Direct, no-nonsense en met veel humor vloog de opleiding voorbij. Bedankt Maarten voor die leerzame jaren, waarin ik als internist ben gevormd. Ook Frans Derkx, die ik later als klinisch farmacoloog zou opvolgen, was in die jaren aan de afdelingen Interne en Apotheek verbonden.

Professor Willem Weimar leidde mij vervolgens op tot nefroloog. Feitelijk begon al in het derde jaar van mijn opleiding tot internist, in 1991, het pad dat uiteindelijk tot de nefrologie zou leiden. Willem Weimar vroeg me toen om een geneesmiddel-onderzoek te coördineren, bij nier- en harttransplantatie patiënten, waarop ik ook zou promoveren. Toen ik klaar was met het aandachtsgebied nefrologie had ik het geluk dat er een stafplaats vrij kwam. In die 20 jaar dat ik bij Willem Weimar werk heb ik veel meegemaakt, goede maar ook slechte tijden ervaren, maar ik ben toch gebleven. Inmiddels staat de sectie nefrologie en transplantatie als een huis, en ik ben Willem Weimar en mijn collega-nefrologen dankbaar voor de ruimte die mij nu geboden wordt om mijn bijdrage te leveren aan zorg en onderzoek.

Voor wat betreft het onderzoek had ik gemerkt dat klinisch farmacologisch onderzoek me erg aansprak. Mijn post-doc fellowship aan de Stanford Universiteit in Amerika, bij Randy Morris en Jochen Klupp, gaf een sterkere basis om daarin door te gaan. Toen na terugkomst in Rotterdam de afdelingen Interne I, II en III fuseerden tot één afdeling bleek dat een goed moment om ook het aandachtsgebied klinische farmacologie te gaan doen. Professor Paul Smits in Nijmegen heeft mij de kans geboden om mij in dat aandachtsgebied verder te bekwamen, en ik ben hem en zijn groep internist –klinisch farmacologen zeer dankbaar voor de fijne tijd die ik aan het andere einde van de A15 door heb gebracht.

Een belangrijk deel van de tijd die ik in Nijmegen zat werd gefaciliteerd door de Apotheek van het Erasmus MC. Daar werd mij al een baan aangeboden als internist – klinisch farmacoloog toen ik dat aandachtsgebied nog niet eens had. Professor Arnold Vulto en Dr. Peter Roos hadden een verdere academisering van de Apotheek gepland, en daarin werd mij veel ruimte geboden om het door mij zo geliefde klinisch farmacologisch onderzoek uit te bouwen. Ook de ziekenhuisapotheker

Ron Mathôt paste in dat plan, en al snel zaten wij samen op één kamer, en smeedden we plannen voor nieuw onderzoek. Inmiddels is ook Ron, vrijwel tegelijkertijd, benoemd tot hoogleraar klinische farmacologie in het AMC in Amsterdam. Dat kamertje van ons is een goede voedingsbodem gebleken. Dank ook aan de andere apothekers en ziekenhuisapothekers van het Erasmus MC. De apotheek voelt als een warm nest, en jullie oprechte belangstelling en waardering is mij veel waard.

Ook professor Ernst Kuipers, het afdelingshoofd van de inwendige geneeskunde, wil ik graag bedanken voor zijn steun. In de periode waarin mijn leerstoel moest worden ondergebracht heb je steeds consequent je voorkeur voor een aanstelling binnen de beide afdelingen Inwendige Geneeskunde en Apotheek uitgesproken. En ook nu laat je me merken dat ik ook op jouw afdeling van harte welkom ben.

De eerste promovendi die zich bij Ron Mathot en mij aandienden waren Reinier van Hest, ziekenhuisapotheker in opleiding, en Dennis Hesselink, internist in opleiding. Wat mij betreft kan niet beter de meerwaarde van het samenwerken van internisten en apothekers worden weergegeven als met ons kwartet van 2 artsen en 2 apothekers. De onderlinge discussies en de verschillende visies op onze uitkomsten waren even leerzaam als leuk. Ook de daarop volgende promovendi, en de vele studenten en stagiaires wil ik bedanken voor hun inbreng, enthousiasme en verfrissende ideeën.

De Raad van Bestuur van het Erasmus MC en in het bijzonder de decaan van de medische faculteit, Professor Huib Pols, wil ik bedanken voor het instellen van de leerstoel klinische farmacologie. Zoals in mijn betoog uiteengezet kan de klinische farmacologie een belangrijke bijdrage geven aan de academische triathlon van zorg, onderzoek en opleiding. Dank voor de steun en het in mij gestelde vertrouwen.

De Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit wil ik bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen.

Tot slot bedank ik mijn familie, mijn moeder, mijn broer, en mijn schoonfamilie voor de belangstelling, de steun en de afleiding. Mijn vader was civiel ingenieur en wetenschappelijk hoofdmedewerker aan de TU Delft. Hij is al vele jaren geleden overleden, maar zou ongetwijfeld heel trots zijn geweest. Het ziet er naar uit dat ook ik binnenkort, als tenminste de Rotterdam-Delft-Leiden connectie verder vorm krijgt, bij dezelfde werkgever als mijn vader in dienst zal zijn.

Mijn moeder is er vandaag gelukkig wel en ik overdrijf niet als ik zeg dat zij vandaag nog het meest geniet. De toga die ik nu draag heb ik van mijn moeder kado gekregen, en die zit daardoor extra lekker.



Paul en Mark, wakker worden, ik richt mij ook tot jullie. Jullie hebben met ons naar deze dag toegeleefd, en hoewel jullie het de afgelopen 45 minuten ongetwijfeld heeeel saai vonden, hebben jullie je keurig gedragen. Als vader ben ik ontzettend trots op jullie, en vind ik het heerlijk om met jullie te voetballen of andere spelletjes te doen.

Jeanette, jou wil ik als laatste bedanken. Jij bent mijn klankbord, jij relativeert, en jij stimuleert. Jij bent de moeder van onze jongens, mijn vrouw en de liefde van mijn leven. Als eerstejaars student geneeskunde werden we verliefd, en 30 jaar later kunnen we terugkijken op een geweldige tijd. Ook in de komende jaren gaan we genieten van ons gezin.

Ik heb gezegd!





*Deze publicatie betreft een oratie aan  
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-90-779-0694-1

